

(プロ)レニンレセプターの脱水における腎・血漿での発現と調整要因

著者	田村 由馬
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第15709号
URL	http://hdl.handle.net/10097/58371

学 位 論 文 要 約

博士論文題目 (プロ)レニンレセプターの脱水における腎・血漿での発現と調整要因

東北大学大学院医学系研究科 医科学専攻

機能医科学講座 内部障害学分野

学籍番号 B0MD5147 氏名 田村 由馬

血圧・体液調整に働くと考えられるレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAAS)を構成する要素の1つとして発見された(Pro)renin receptor ((P)RR)は、レニンまたはプロレニンに特異的に結合し、酵素活性をもたらす。(P)RRは全長型(P)RR (f(P)RR)と可溶型(P)RR (s(P)RR)の存在が知られており、細胞内ゴルジ装置においてFurinなどのプロテアーゼによりf(P)RRが切断されてs(P)RRが産生されるといわれている。RAASは脱水状態において体液量の減少に反応し、水再吸収に働く重要な調節系である。しかし脱水状態における(P)RRの発現について明らかではなく、本研究は3種類の脱水ラットを用いて(P)RRの発現を調査した。1) (P)RRの腎細胞分画および腎局在での発現をWistar-Kyoto rat(WKY)を用いて検討。2) WKYと比較し、RAASの働きに変化がみられるとされる高血圧自然発症ラット(spontaneously hypertensive rat; SHR)を用いた検討。3) バゾプレッシン系の影響を調査するため、中枢性尿崩症モデルであるBrattleboro rat (BB)を用いた検討。いずれのラットも12週齢雄性ラット10匹を使用し、代謝ケージ内の飼育により5匹は72時間の完全な水分制限を実施し(DH群)、5匹はコントロール群として代謝ケージでの通常飼育を継続した。72時間後に速やかに採血・組織の採取を行った。腎は超遠心法にてミクロソーム分画及び細胞質分画に分離した。また、腎皮質(CO)、腎髄質外層(OM)、腎髄質内層(IM)に分けて検討をおこなった。各種血漿・尿パラメータを測定し、血漿・尿・腎における(P)RRの蛋白発現をウエスタンブロット法および一部の実験においてはEnzyme-Linked ImmunoSorbent Assay(ELISA)キットにより測定した。(P)RR mRNAの測定は逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)法を用いて調査した。加えて(P)RRのプロテアーゼ機能を持つFurinの蛋白発現についても検討した。その結果WKYを用いた実験では、DH群においてf(P)RR蛋白発現は有意に増加し、血漿s(P)RRは減少を示した。また、局在においてはDH群でCO及びOMの有意なf(P)RR蛋白の増加が見られたが、(P)RR mRNAに変化はみられなかった。Furin蛋白の発現はミクロソーム分画において減少が見られた。SHRを用いた実験においても同様に腎でのf(P)RR蛋白はDH群で有意に増加したが、Furinの減少は見られず、(P)RR mRNAの増加が見られた。BBを用いた(P)RR発現の検討では、その対照ラットであるLong Evans ratと同様な発現変化であった。以上より、脱水による腎(P)RR発現はCO及びOMに増加し、血漿s(P)RRは減少することが明らかとなった。その機序はFurinによるプロテアーゼ機能の減少を介する事が示唆されたが、SHRにおいては異なる

(書式 18) 課程博士

調整を受ける可能性が示唆された。また、(P)RR 発現調節にバゾプレッシン系の影響は低いと考えられ、浸透圧依存性ではなく容量依存的に調整されると考えられた。